[붙임]

생물의약품 허가보고서

접수일자		2016.10.20	접수번호	20160264946
신청구분		자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		휴젤(주)		
제 품 명		보툴렉스주200단위(클로스트리디움보툴리눔독소A형)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		클로스트리디움보툴리눔독소A형(Clostridium botulinum CBFC26)		
제조/수입 품목		제조		
제형/함량		1 바이알 중 클로스트리디움 보툴리눔 독소 A형(Clostridium botulinum CBFC26) 200유니트		
최종 허가 사항	허가일자	2010.02.03		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황				
허가부서		생물제제과	허가담당자	진미령 주무관, 김종원 연구관, 정혜주 과장
심사부서		생물제제과	심사담당자	진미령 주무관, 김종원 연구관, 정혜주 과장
GMP* 평가부서		-	GMP 담당자	-

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 1 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

3. 근육경직 : 20세 이상 성인의 뇌졸중과 관련된 상지 경직 4. 2세 이상의 소아뇌성마비 환자에 있어서 경직에 의한 첨족기형(dynamic equinus foot deformity)의 치료

○ 용법·용량

3. 근육경직

정확한 용량 및 주사부위의 수는 관련된 근육의 크기, 수와 위치, 경직의 정도, 국소 근육 약화의 존재 여부, 이전 치료에 대한 환자의 반응에 따라 달라질 수 있다.
근육 긴장의 임상적인 개선은 주사 후 3~5주 사이에 관찰되었다.

임상시험에서 투여된 양은 다음과 같다.

투여 부위 (Muscle)	총 투여 용량 (Total dose)	투여 부위 (Number of sites)
손목 굴근 (Flexed wrist)		
요골쪽손목굽힘근 (Flexor carpi radialis)	15-60 U	1-2 sites
자쪽손목굽힘근 (Flexor carpi ulnaris)	10-50 U	1-2 sites
주먹 쥠근 (Clenched fist)		
얕은손가락굽힘근 (Flexor digitorum superficialis)	15-50 U	1-2 sites
깊은손가락굽힘근 (Flexor digitorum profundus)	15-50 U	1-2 sites
팔꿈치 굽힘근 (Flexed elbow)		
위팔두갈래근 (Biceps)	100-200 U	Up to 4 sites

임상시험에서는 용량은 최대 360U을 초과하지 않았으며, 각 근육에 나누어 주사 되었다.
멸균된 24~30 게이지의 주사 바늘을 사용하였으며, 근육조직의 깊이에 따라 적절한 길이의 주사침을 사용하였다. 전기자극, 침근전도 또는 초음파 등이 관련 근육의 위치 선정에 유용하다.

4. **소아뇌성마비 환자의 경직에 의한 첨족기형**
경직된 장단지근의 내•외측 heads 두 부분에 각각 투여한다. 양측마비에는 경직된 양쪽 다리에 총량 6U/kg body weight을 각각 3U/kg씩 나누어 투여하며, 편마비인 경우에는 투여가 필요한 다리에 총량 4U/kg body weight로 투여한다. 1회 최대 200U을 넘을 수 없으며 주사 후에는 급성 이상반응 발생 여부를 확인하기 위하여 주사 후 30분간 환자상태를 확인한다.

○ 사용상의 주의사항

4. 약물이상반응
(생략)
다. 미간주름

만 18세 이상 65세 이하의 중등증 이상의 미간주름을 가진 임상시험대상자를 대상으로 한 국내 임상결과 이 약을 투여받은 임상시험대상자의 28.4%에서 이상사례가 관찰되었다. 이상사례는 정도에 있어서 경증, 중등증 이었으며 중증으로 보고된 이상사례는 없었다.

신체기관별로 가장 많이 보고된 이상사례를 살펴보면, “감염“과 “안과계 장애“가 각각 10명(7.5%)에서 발생하였고, “일반적 장애와 주사부위 상태“가 6명(4.5%), “피부 및 피하조직 장애“가 6명(4.5%) 발생하였다.

신체 기관별	이상사례 (발현율)
감염 (7.5%)	인플루엔자(1.5%), 기관지염(0.7%), 만성 부비동염(0.7%), 방광염(1.5%), 진드기피부염(0.7%), 연조직염(0.7%), 모낭염(0.7%), 생식기 헤르페스(0.7%), 인두편도염(0.7%), 치수염(0.7%), 기도감염(0.7%)
일반적 장애와 주사부위 상태 (4.5%)	주사부위반응(3.0%), 가슴통증(0.7%), 주사부위부기(0.7%)
안과계 장애 (7.5%)	안검하수(4.5%), 결막염(1.5%), 눈꺼풀부종(0.7%), 눈꺼풀연축(0.7%), 눈꺼풀감각장애(0.7%), 건성각(막)결막염(0.7%)
신경계통 장애 (1.5%)	두통(0.7%), 불수의근육수축(0.7%)
호흡기계 장애 (1.5%)	기침(0.7%), 입인두통증(0.7%)
피부 및 피하조직 장애 (4.5%)	접촉피부염(1.5%), 여드름(0.7%) 피부건조증(0.7%), 과다각화증(0.7%), 가려움(0.7%), 피부샘증식(0.7%)
부상, 중독 및 합병증 (3.7%)	관절염좌(1.5%), 타박상(0.7%), 얼굴손상(0.7%), 근육손상(0.7%), 근육염좌(0.7%), 안와주위혈종(0.7%)
근골격계 및 결합조직 장애 (1.5%)	허리통증(1.5%)
위장장애 (1.5%)	설사(0.7%), 역류성식도염((0.7%)
대사 및 영양장애 (0.7%)	고지혈증(0.7%)
청각계 장애 (0.7%)	메니에르병(90.7%)

신장 및 비뇨기계 장애 (0.7%)	신장병(0.7%)
혈관 장애 (0.7%)	말초혈관장애(0.7%)
심장 장애 (0.7%)	고혈압심장병(0.7%)
간담도계 장애 (0.7%)	간지방증(0.7%)
실험실 검사 (0.7%)	간효소 상승(0.7%)
종양 (0.7%)	피부유두종(0.7%)
정신 질환 (0.7%)	우울증(0.7%)
생식계 및 유방 장애 (0.7%)	유방장애(0.7%)

이 약과 인과관계를 배제할 수 없다고 평가된 약물이상반응을 살펴보면, “주사부위반응“이 4명(3.0%), “안검하수“가 6명(4.5%) 발생하였다.

신체 기관별	약물이상반응 (발현율)
일반적 장애와 주사부위 상태 (3.7%)	주사부위반응(3.0%), 주사부위부기(0.7%)
안과계 장애 (5.2%)	안검하수(4.5%), 결막염(.7%), 눈꺼풀연축(0.7%), 눈꺼풀감각장애(0.7%),
신경계통장애 (0.7%)	두통(0.7%)
피부 및 피하조직 장애 (0.7%)	접촉피부염0.7%)

라. 근육경직

만 20세 이상의 성인 환자를 대상으로 뇌졸중 후 상지 근육경직 치료에 대한 보툴렉스주의 안전성이 평가 되었다. 보툴렉스주를 투여 받은 95명 중에 이상사례를 경험한 임상시험대상자 19명(20.00%, 19/95명)에서 총 23건의 이상사례가 발생하였다.

이상사례들은 정도에 있어서 경증 18건, 중등증 5건, 중증은 발생하지 않아 이상사례 모두 경증 및 중등증으로 나타났다. 가장 흔히 보고된 이상사례는 “비인두염” 으로 3명(3.16%, 3/95명)에서 나타났다.

인과관계에 상관없이 이상사례를 발현부위에 따라 분류하면 다음과 같다.

신체 기관별	이상사례(발현율)
감염(4.21%)	비인두염(3.16%), 족부 백선(1.05%)
부상, 중독 및 합병증(3.16%)	타박상(1.05%), 상완골절(1.05%), 열상(1.05%)
신장 및 비뇨기계 장애(3.16%)	방관결석(1.05%), 배뇨장애(1.05%), 빈뇨(1.05%)
근골격계 및 결합조직 장애 (2.11%)	허리통증(1.05%), 회전근개증후군(1.05%)
위장장애(2.11%)	소화불량(1.05%), 위염(1.05%)
신경계통장애(2.11%)	두통(1.05%), 떨림(1.05%)
호흡기계 장애(2.11%)	기침(1.05%), 발성장애(1.05%)
피부 및 피하조직 장애(1.05%)	두드러기(1.05%)
일반적 장애와 주사부위 상태 (1.05%)	말초부종(1.05%)

선천적, 가족력 및 유전성 장애(1.05%)	아가미틈새낭(1.05%)
대사 및 영양 장애(1.05%)	고콜레스테롤혈증(1.05%)

이 약과 인과관계를 배제할 수 없다고 평가된 약물이상반응을 발현부위에 따라 분류하면 다음과 같다.

신체 기관별	약물이상반응(발현율)
감염(1.05%)	비인두염(1.05%)
신장 및 비뇨기계 장애(1.05%)	빈뇨(1.05%)

마. 소아뇌성마비

만 2세 이상 10세 이하의 소아뇌성마비 환자에 있어서 강직에 의한 첨족기형의 치료에 대해 안전성이 평가 되었다. 보툴렉스주를 투여 받은 73명 중에 이상사례를 경험한 임상시험대상자 54명(73.97%, 54/73명)에서 총 152건의 이상사례가 발생하였다.

이상사례들은 정도에 있어서 경증 93건, 중등증 58건, 중증 1건으로 대부분의 이상사례는 경증 및 중등증으로 나타났다. 가장 흔히 보고된 이상사례를 살펴보면, “비인두염”이 32명(43.84%, 32/73명)으로 가장 많이 나타났고, 그 다음으로 “기관지염”이 11명(15.07%, 11/73명)에서 나타났다. 또한, 보툴렉스주와 인과관계를 배제 할 수 없다고 평가 된 약물이상반응은 없었다.

인과관계에 상관없이 이상사례를 발현부위에 따라 분류하면 다음과 같다.

신체 기관별	이상사례(발현율)
감염(64.38%)	비인두염(43.84%), 기관지염(15.07%), 만성 부비동염(2.74%), 다래끼(2.74%), 중이염(2.74%), 인두염(2.74%), 인두편도염(1.37%), 급성 편도염(1.37%), 후두염(1.37%), 편도염(1.37%), 급성 중이염(1.37%), 연조직염(1.37%), 잇몸염(1.37%), 대상포진(1.37%), 구순포진(1.37%), 부비동염(1.37%)
호흡기계 장애(10.96%)	알레르기 비염(6.85%), 천식(2.74%), 편도비대증(1.37%)
위장 장애(10.96%)	변비(4.11%), 치아우식(2.74%), 장염(1.37%), 위염(1.37%), 설사(1.37%), 장중첩증(1.37%), 구토(1.37%)
피부 및 피하조직 장애(4.11%)	피부염(2.74%), 아토피 피부염(1.37%), 홍반(1.37%)
안과계 장애(4.11%)	알레르기결막염(2.74%), 각막염(2.74%)
부상, 중독 및 합병증(2.74%)	인대염좌(1.37%), 열화상(1.37%)
신경계통 장애(2.74%)	경련(1.37%), 두통(Headache, 1.37%), 근육긴장항진(1.37%)
근골격계 및 결합조직 장애(2.74%)	근육통(1.37%), 사지통증(1.37%)
일반적 장애와 주사부위 상태(1.37%)	발열(1.37%)
생식계 및 유방 장애(1.37%)	귀두포피염(1.37%)
청각계 장애(1.37%)	현기증(1.37%)
실험실 검사(1.37%)	ALP상승(1.37%)
종양(1.37%)	피부유두종(1.37%)

5. 일반적 주의

(생략)

라. 근육경직

보툴리눔독소 제제는 통상적인 표준치료법과 연관되어 연구된 국소경직의 치료에만 사용된다. 보툴리눔독소 제제는 고정된 경련과 수축이 일어나 수축 상태가 지속되는 현상에 의해 영향을 받는 관절의 운동범위를 개선시키는 데는 효과적이지 않다.

마. 소아 뇌성마비

보툴리눔독소 제제는 표준 치료제와 관련되어 연구된 국소경련 치료제이지 이러한 치료양식(Treatment Modalities)을 대신하지 않는다. 보툴리눔독소 제제는 영구적으로 경련과 수축이 일어나 수축 상태가 지속된 관절의 움직임 향상에 효과적일 것 같지는 않다.

8. 소아에 대한 투여

이 약은 눈꺼풀경련, 미간주름의 개선의 경우 18세 미만, 근육경직(뇌졸중과 관련된 상지경직) 개선의 경우 20세 미만의 소아 및 청소년에 대한 안전성 및 유효성이 확인되지 않았으며, 소아뇌성마비 환자의 경직에 의한 첨족기형의 경우 2세 미만의 소아에서 별도의 임상을 수행하지 않았으므로 세심한 주의가 요구된다.

○ 저장방법 및 사용기간

전과 동일(밀봉용기, 냉장(2~8℃) 보관, 제조일로부터 36개월)

1.3 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)**

1. 「약사법」 제32조 제1항 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조 제1항 제2호 가목에 따른 재심사대상 품목임

2) 대상효능효과: 근육경직: 20세 이상 성인의 뇌졸중과 관련된 상지 경직
- 재심사 기간 : 2017.1.18. - 2020.4.28. (4년)
- 재심사 신청기간 : 재심사 만료 후 3개월 이내

3) 대상효능효과: 2세 이상의 소아뇌성마비 환자에 있어서 경직에 의한 첨족기형의 치료
- 재심사 기간 : 2017.1.18. - 2020.6.23. (4년)
- 재심사 신청기간 : 재심사 만료 후 3개월 이내

○ **(시판 후 임상시험)** 해당사항 없음

○ **(위해성 관리계획)** 해당사항 없음

○ **(기타)** 해당사항 없음

1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【안전성 · 유효성 심사관련 제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제등의 품목허가 · 심사규정(식품의약품안전처고시) 제3조의 2(품목 변경허가의 처리)

[별표1] II.자료제출의약품, 2) 당해품목 허가변경

자료번호	기원	물리화학적성질															안정성						독성						약리				임상		외국현황	국내현황
		원료의약품								완제의약품							원료			완제의약품			단회	반복	유전	생식	발암	기타독성	효력	일반약리	ADME	기타약리	임상	가교		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1	2)	3)	1)	2)	3)														
새로운 효능효과	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○
새로운 용법용량	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	△	×	△	×	○	×	○	○
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○	×	○	×	×	○	×	×	×	○	×	○	○

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 기허가된 동일한 제품인 보툴렉스주150단위, 100단위의 허가사항을 기반으로 보툴렉스주의 근육경직, 2세 이상의 첨족기형에 대한 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항을 변경하였음

[약어 및 정의]

- 동 내용에 사용되는 약어에 대하여 설명하며 필요시 작성한다.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 독소 및 톡소이드류
- 약리작용 기전

- 보툴리눔 독소 A형은 클로스트리디움 보툴리눔 (Clostridium botulinum) 균에서 생산되는 독소로서, 신경전달물질인 아세틸콜린의 방출을 억제함으로 근육을 이완시키는 역할을 하는 것으로 알려져 있으며, 현재 국소성 근육이완제로 널리 사용

1.2. 기원 및 개발경위

- 휴젤(주)는 춘천소재의 의약품 제조업체로서 식약처로부터 2009년3월13일 보툴렉스주(100단위), 2010년2월3일 200단위, 2011년10월12일 50단위, 2016년4월29일 150단위의 "의약품 제조판매 품목허가"를 승인받았음
- 기 허가된 보툴렉스주 150단위, 100단위의 효능효과(근육경직: 20세 이상 성인의 뇌졸중과 관련된 상지경직(16.4.29 허가)/ 2세 이상의 소아뇌성마비 환자에 있어서 경직에 의한 첨족기형의 치료(16.6.24 허가))

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료(CTD 4.2.3)

- 기 허가 품목 보툴렉스주 제출자료로 갈음함

5. 약리작용에 관한 자료

- 기 허가 품목 보툴렉스주 제출자료로 갈음함

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

- 150단위 효능효과 추가시 제출하였던 뇌졸중 관련 임상시험결과 등 일체와 소아뇌성마비 관련 임상시험결과 등 일체 제출

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 제출

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 제출